



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°4 OCTOBRE-NOVEMBRE-DECEMBRE 2020

|  |   |
|--|---|
| VOS QUESTIONS AUX CRPV.....  | 1 |
| Effet indésirables sur l'iris sous tamsulosine.....                          | 1 |
| Anti-infectieux en mésusage pour suspicion de maladie de Lyme chronique..... | 3 |
| INFORMATIONS ANSM.....   | 4 |
| Gilenya® (fingolimod).....   | 4 |
| Tecfidera® (diméthyl fumarate).....  | 4 |

#### VOS QUESTIONS AUX CRPV

**Y a-t-il un risque d'effets indésirables (EI) sur l'iris sous tamsulosine, référencée depuis peu dans mon établissement en lieu et place de l'alfuzosine pour la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ?**

##### QUELQUES RAPPELS SUR LA TAMSULOSINE ET L'HBP

L'HBP est une pathologie fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle est liée au développement d'un adénome prostatique responsable d'un obstacle chronique à la vidange vésicale et peut entraîner des signes fonctionnels urinaires (dont dysurie, jet faible, pollakiurie, urgenterie) et des complications aiguës (rétention urinaire) ou chroniques (insuffisance rénale chronique obstructive) [1].

La tamsulosine appartient à la **classe des alpha-bloquants avec l'alfuzosine, la doxazosine, la térazosine et la silodosine**. Ils constituent l'une des trois principales classes pharmacologiques (avec la phytothérapie et les inhibiteurs de la 5-alpha réductase [dutastéride, finastéride]) indiquées dans le traitement de l'HBP **non compliquée, avec signes fonctionnels urinaires minimes à modérés et altération de la qualité de vie** [1]. En tant qu'antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques, les alpha-bloquants induisent un relâchement des muscles lisses au niveau de la glande prostatique permettant une diminution de la tension autour du canal du l'urètre et facilitant l'écoulement de l'urine. Plus spécifiquement, la **tamsulosine est un antagoniste spécifique des récepteurs postsynaptiques alpha1A et alpha1D**. Elle est commercialisée en monothérapie (Mecir®, Omixel®, Omix® et génériques) ou association fixe avec le dutastéride (Combodart® et génériques) suivant l'importance des signes fonctionnels urinaires et des complications associées.

##### INTRAOPERATIVE FLOPPY IRIS SYNDROME - IFIS

Ce syndrome a été rapporté pour la première fois en **2005** chez des **patients traités par tamsulosine** [2]. Particulièrement gênant dans un contexte de chirurgie de la cataracte, il se caractérise par une **hypotonie de l'iris** et conduit à une **mauvaise dilatation de la pupille** augmentant

ainsi le **risque de complications chirurgicales** peropératoires. Par ailleurs, cet iris flasque ondule dans les liquides intraoculaires et peut être incisé par erreur.

**Trois grades de gravité** d'IFIS ont été mis en évidence : grade 1 : iris légèrement flasque ; grade 2 : iris flasque et myosis progressif ; grade 3 : iris flasque, myosis et prolapsus de l'iris.

Suite aux 1<sup>ers</sup> cas rapportés sous tamsulosine, **l'ANSM a communiqué en 2006** sur le risque d'IFIS [3] et rappelait alors la prédominance des cas sous cette molécule.

##### IFIS – EFFET PROPRE A LA TAMSULOSINE ? QUID D'UN EFFET DE CLASSE ?

*Mentions dans les monographies des différents alpha-1 bloquants*

De fréquence indéterminée, le risque d'IFIS figure dans les **monographies des spécialités des différents alpha1-bloquants**, à la rubrique « effets indésirables » (sauf pour les spécialités de térazosine) et « mises en garde/précaution d'emploi ». Dans certaines des monographies, cette dernière rubrique mentionne que l'IFIS a été observé avec la tamsulosine et que des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres alpha1-bloquants, un possible **effet de classe ne pouvant être exclu**.

A noter concernant les monographies des deux alpha1-bloquants indiqués dans la prise en charge de l'HTA, prazosine et urapidil, que seules celles de la prazosine citent le risque d'IFIS.

*Données animales*

Mentionnées dans le point d'information de l'ANSM en 2006 [3], des études menées chez l'Animal évaluant l'effet de l'alfuzosine, la doxazosine, la prazosine, la tamsulosine et la térazosine sur l'iris ont montré que les antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques affectaient la dilatation normale de l'iris, ce qui apparaît en faveur d'un effet de

classe. Plus tard, des **études sur des lapins** ont révélé que la **tamsulosine se liait à la mélanine de l'iris**, provoquant une atrophie des muscles dilatateurs et suggérant un **2<sup>ème</sup> mécanisme important** provoquant l'IFIS, **propre à cette molécule**. De plus, parmi les antagonistes alpha1, la **tamsulosine bloque les récepteurs  $\alpha$ 1A avec l'affinité la plus élevée**, or ce sous-type de récepteurs **prédomine au niveau de l'iris** [4].

*Données récentes de la littérature en faveur des cas plus fréquents et plus sévères sous tamsulosine [5-6]*

Une étude rétrospective incluant près de 300 patients ayant subi une chirurgie de la cataracte alors qu'ils recevaient ou non un traitement par alpha1-bloquant (tamsulosine ou doxazosine) a mis en évidence un **taux d'IFIS significativement plus élevé dans le groupe tamsulosine (48%) que dans le groupe doxazosine (16%)** [7]. Dans une autre étude de chirurgie de cataracte sur 226 yeux (70 dans le groupe tamsulosine, 43 dans le groupe alfuzosine et 113 dans le groupe témoin), aucune différence de risque d'IFIS n'a été observée entre tamsulosine et alfuzosine ; en revanche, un **nombre significativement plus élevé de cas sévères d'IFIS (grade 3) avec la tamsulosine (34%) a été observé par rapport à l'alfuzosine (16%)** [8]. Une méta-analyse de 17 études observationnelles a mis en évidence un **risque d'IFIS avec la tamsulosine près de 40 fois plus élevé qu'avec les autres antagonistes alpha1** [9].

Deux nouveaux antagonistes des récepteurs alpha1-adrénérgiques sont indiqués depuis peu dans l'HBP, la **silodosine** (commercialisée en France depuis octobre 2019) et le **naftopidil** (non commercialisé en France à ce jour) [10]. Des **cas d'IFIS** sous silodosine ont été signalés, cette dernière étant décrite par certains auteurs comme ayant une **affinité pour les récepteurs alpha1A assez proche de celle de la tamsulosine** [11]. D'autres études prospectives randomisées pourraient permettre de quantifier le risque exact de développement d'IFIS avec ces nouveaux médicaments [10].

#### IFIS – CAS AVEC LES TRAITEMENTS NON ALPHA-1 BLOQUANTS

Quelques rares cas d'IFIS ont été rapportés avec d'autres molécules utilisées dans le traitement de l'HBP (finastéride, Serenoa repens) ou d'autres pathologies. Citons par exemple la miansérine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II, par exemple le losartan), les benzodiazépines, le donépézil, la duloxétine et certains antipsychotiques (quétiapine, chlorpromazine, zuclopenthixol, aripiprazole, rispéridone, palipéridone ; pour ces 2 dernières molécules, une lettre aux professionnels de santé avait d'ailleurs été émise par l'ANSM en 2013 pour les alerter sur ce risque [12]).

**Le mécanisme sous-jacent n'est alors pas toujours élucidé, même si certaines de ces molécules possèdent une composante antagoniste alpha1** [5-6, 10].

#### CONDUITE A TENIR POUR PREVENIR L'IFIS EN PREOPERATOIRE ET PEROPERATOIRE

La plupart des cas décrits initialement ont été observés dans un intervalle de 2 à 15 jours après l'arrêt de la tamsulosine, bien que quelques cas survenus 5 semaines à 9 mois après l'arrêt aient été rapportés. Aussi, des auteurs ont suggéré l'arrêt de la tamsulosine 4 à 7 jours avant la chirurgie, tout en indiquant que cela n'empêchait pas complètement l'IFIS [2]. La tamsulosine a une demi-vie longue (48-72 h) et peut provoquer une atrophie irréversible de l'iris ; **l'intérêt de l'interruption de ce traitement avant une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome n'a pas été établi**. Il n'existe par ailleurs pas de preuve claire que l'arrêt des médicaments associés à l'IFIS avant la chirurgie élimine totalement le risque d'événements peropératoires ou influence la gravité de l'IFIS [5].

**L'instauration d'un traitement par tamsulosine chez des patients devant subir une chirurgie de la cataracte et/ou du glaucome n'est pas recommandée**. Certains auteurs recommandent de **choisir d'autres antagonistes alpha** comme l'alfuzosine qui semble être moins pourvoyeuse d'IFIS [5].

Au-delà des facteurs de risque médicamenteux, **d'autres facteurs de risque** de survenue d'un IFIS sont évoqués et pour certains controversés : sexe, âge, HTA, durée de la chirurgie, diamètre de la pupille dilatée [5].

Le **taux de complications** per ou postopératoires est significativement **plus élevé lorsque l'IFIS n'est pas anticipé**. Cependant, le risque de complications diminue lorsque le chirurgien a été informé du traitement et a pu prendre des mesures appropriées avant ou pendant l'intervention. **L'utilisation d'agents mydriatiques plus efficaces, de produits visqueux ayant des propriétés viscodispersives ou encore la modification des paramètres de phacoémulsification** (méthode de référence de chirurgie de cataracte) semblent prévenir l'incidence d'un IFIS sévère et **limiter le risque** de complications chirurgicales [10].

#### EN RESUME

- IFIS + fréquents et + sévères sous tamsulosine/autres antagonistes alpha1.
- Instauration de tamsulosine non recommandée si intervention chirurgicale de cataracte programmée.
- Consultation préopératoire : vérifier si antécédent ou traitement en cours par tamsulosine afin de mettre en place des mesures appropriées pour prendre en charge la survenue d'un IFIS.

1. <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/hypertrophie-benigne-de-la-prostate.html>.
2. Chang DF and Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 2005; 31: 664-667.
3. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-sur-le-syndrome-de-l-iris-flasque-peroperatoire-intraoperative-floppy-iris-syndrome-IFIS-et-la-tamsulosine1>.
4. Goseki T et al. Effects of tamsulosin and silodosin on isolated albino and pigmented rabbit iris dilators: possible mechanism of intraoperative floppy-iris syndrome. J Cataract Refract Surg 2014; 38: 1643-1649.
5. Portella M et al. Intraoperative Floppy Iris Syndrome and Management of Small Pupils. American Academy of Ophthalmology, last modified on September 25, 2020.
6. Wahl M et al. Intraoperative floppy iris syndrome and its association with various concurrent medications, bulbus length, patient age and gender. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2016 DOI 10.1007/s00417-016-3515-7.
7. Haridas A et al. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in patients receiving tamsulosin or doxazosin-a UK-based comparison of incidence and complication rates. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013; 251: 1541-1545.
8. Chang DF et al. Study Surgeon Group; Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus alfuzosin. Ophthalmology 2014; 121: 829-834.
9. Chatziralli IP and Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology 2011; 118: 730-735.
10. Christou CD et al. Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Updated Perspectives. Clinical Ophthalmology 2020; 14: 463-471.
11. Febraro JL. Quoi de neuf dans les cataractes compliquées : IFIS, que faire ? Images en Ophtalmologie 2014; 6(8): 2016-239.
12. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/50269fba318a224b9b64864832136aa6.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/50269fba318a224b9b64864832136aa6.pdf).

## Que penser des prescriptions d'anti-infectieux en cas de suspicion de maladie de Lyme chronique ?

Depuis septembre 2020, le CRPV de Brest a été sollicité par des pharmaciens d'officine et des infectiologues (référénts de maladies vectorielles) au sujet de prescriptions d'anti-infectieux en mésusage pour des suspicions de maladie de Lyme chronique.

Zymad 80 000 u une ampoule par mois au cours d'un repas pendant six mois

Pendant 13 jours : - Zithromax 250 mg : 2 comprimés en 1 prise au cours d'un repas  
et - Bactrim forte : 1 comprimé matin et soir

Faire une pause d'une à deux semaines

10 jours suivants : - Oroken 200mg : 1 comprimé matin et soir au cours d'un repas  
- Fasigyne 500 mg : 3 par jour en une prise entre les repas

Faire une pause d'une à deux semaines

15 jours suivants : - Toloxine 100 mg : 2 comprimés en 1 prise  
- Plaquenil 200 mg : 1 comprimé au cours d'un repas

Ce traitement doit être complété par la prise de probiotique régulière : une gélule de Ultra Flora Premium tous les deux jours, ce produit n'étant pas toujours disponible en pharmacie, vous pouvez l'obtenir en vous adressant directement au Laboratoire Bionutrics par téléphone au 0800 900 630.

Le traitement d'épreuve par association antibiotique alternée implique l'observation de l'évolution des symptômes de jour en jour afin de reconnaître l'association la plus favorable. Pendant les pauses, ce suivi est particulièrement important notamment pour apprécier la durée des bénéfices obtenus.

En cas de réactivation des symptômes dont la signification peut être interprétée positivement comme signe d'efficacité, il peut être nécessaire de faire une pause jusqu'au rétablissement de l'état initial. D'une façon générale, la persistance des troubles provoqués par le traitement implique son arrêt jusqu'à nouvel avis médical.

En cas de signe d'intolérance cutanée de type allergique ou digestif, douleur gastrique ou diarrhée, l'arrêt du traitement peut s'imposer temporairement. Il pourrait être repris dès le retour à la normal à demi-dose en commençant par le 1er médicament de la liste pour vérifier sa tolérance, puis faire de même avec le second pour vérifier aussi sa tolérance sans le premier 1er.

Figure 1 : exemple de prescription

Il s'agit d'un traitement d'épreuve par alternance d'anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires), parfois prescrits chez des enfants, sur des périodes d'une à 2 semaines. Le traitement peut durer au-delà de 1 mois. Les prescriptions spécifient que ces alternances de traitement en monothérapie ou en association impliquent l'observation de l'évolution des symptômes de jour en jour afin de

reconnaître l'association la plus favorable (exemple de prescription en figure 1).

Les monothérapies comprennent :

azithromycine, praziquantel, ivermectine, albendazole, secnidazole, fosfomycine, et les associations fixes suivantes : atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantine.

Les associations retrouvées sont :

- ✓ atovaquone-proguanil / métronidazole,
- ✓ azithromycine / sulfaméthoxazole-triméthoprime,
- ✓ cefixime / tinidazole,
- ✓ doxycycline / hydroxychloroquine,
- ✓ fluconazole / hydroxychloroquine.

Les posologies sont généralement celles recommandées dans l'AMM des différents produits.

Un traitement probiotique / vitaminique est parfois associé, à la charge du patient.

La prescription précise que ces traitements peuvent être mal tolérés, imposant une surveillance par le patient lui-même.

Ces alternances de traitements en monothérapie ou en association ne sont recommandées par aucune société savante [1] et sont potentiellement à risque.

En cas de questions relatives à la maladie de Lyme, il existe en Bretagne un centre de référence interrégional (CHU de Rennes), ainsi que 5 centres de compétence hospitaliers (dont le CHU de Brest) [2].

1. [https://www.infectiologie.com/fr/actualites/recommandations-lyme-2019\\_-n.html](https://www.infectiologie.com/fr/actualites/recommandations-lyme-2019_-n.html)

2. <https://www.bretagne.ars.sante.fr/organisation-de-la-prise-en-charge-de-la-maladie-de-lyme-et-des-autres-maladies-vectorielles-tiques>

## Gilenya® (fingolimod) - risque hépatique

Le 10 novembre 2020, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé une lettre avec de **nouvelles informations sur le risque de lésion hépatique médicamenteuse** associé au fingolimod.

Le Gilenya® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente.

Un **risque d'élévation des transaminases** avait été observé au cours des essais cliniques et est considéré comme un **effet indésirable très fréquent** du produit.

Suite à la **revue périodique la plus récente des données de sécurité, trois cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation hépatique** ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod, dont un cas avec une forte relation causale avec le produit. **Des cas de lésions hépatiques cliniquement significatives** ont également été rapportés. Les signes d'atteinte hépatique, comprenant une élévation marquée des enzymes hépatiques sériques et une élévation de la bilirubine totale, sont survenus dès le dixième jour après la première dose et ont également été rapportés après une utilisation prolongée.

En raison de la gravité et de la sévérité des cas récemment signalés, les recommandations d'arrêt du traitement et de surveillance de la fonction hépatique ont été renforcées et clarifiées afin de réduire le risque de lésion hépatique médicamenteuse.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gilenya-R-fingolimod-Mise-a-jour-des-recommandations-afin-de-reduire-le-de-reduction-du-risque-d-atteinte-hepatique-medicamenteuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

## Tecfidera® (diméthyl fumarate) - LEMP

Le 16 novembre 2020, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé une lettre avec des **recommandations actualisées sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** associé au diméthyl fumarate.

Le Tecfidera® est autorisé dans le traitement des adultes atteints de SEP rémittente récurrente. Il peut provoquer une **lymphopénie** : lors des essais cliniques, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale pendant le traitement. La **LEMP** est une infection opportuniste grave causée par le virus John-Cunningham (**JCV**), qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. Les facteurs de risque de développement de LEMP en présence du JCV comprennent un système immunitaire altéré ou affaibli ; un **nombre absolu de lymphocytes diminué est un facteur de risque** biologique plausible de survenue de LEMP.

**Des cas de LEMP associée à une lymphopénie légère** ( $\geq 0,8$  G/L et en dessous de la limite inférieure de la normale) ont été **récemment rapportés** sous diméthyl fumarate.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tecfidera-et-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-actualisation-des-recommandations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

### Nouvelles recommandations

Des **tests de la fonction hépatique**, comprenant la bilirubine sérique, doivent être effectués avant le début du traitement et à 1, 3, 6, 9 et 12 mois du traitement et ce régulièrement jusqu'à 2 mois après l'arrêt du fingolimod.

**En l'absence de symptômes cliniques**, si les transaminases hépatiques sont :

-  $>3N$  mais  $< 5N$  sans augmentation de la bilirubine sérique, une surveillance plus fréquente incluant la bilirubine sérique et la phosphatase alcaline (ALP) doit être instaurée.

-  $\geq 5N$  ou  $\geq 3N$  associées à une augmentation de la bilirubine sérique, le fingolimod doit être arrêté. Si les taux sériques reviennent à la normale, le fingolimod peut être réintroduit sur la base d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour le patient.

**En présence de symptômes cliniques** évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique, les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être contrôlées rapidement et le fingolimod doit être arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée.

Auparavant les cas de LEMP avaient été confirmés uniquement dans le cadre d'une lymphopénie modérée à sévère.

### Nouvelles recommandations

Le Tecfidera® est contre-indiqué définitivement en cas de suspicion ou confirmation de LEMP.

Il ne doit pas être initié en cas de lymphopénie sévère ( $< 0,5$  G/L).

Il doit être interrompu en cas de lymphopénie sévère ( $< 0,5$  G/L) persistante ( $> 6$  mois).

Toute lymphopénie doit faire l'objet d'une évaluation approfondie des causes possibles avant l'instauration du traitement.

Il faut conseiller aux patients d'informer leur entourage ou leurs soignants de leur traitement et des symptômes évocateurs de LEMP, car ils peuvent remarquer des symptômes dont le patient n'a pas conscience.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication :** Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction :** Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Claire FONTAINE, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion :** Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal décembre 2020.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoS Rennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau\_crpv

